

cis-デカリン構造を有するセスキテルペン類の合成研究

著者	安東 政義
号	303
発行年	1970
URL	http://hdl.handle.net/10097/23588

氏名・（本籍）	あん どう まさ よし 安 東 政 義
学 位 の 種 類	理 学 博 士
学 位 記 番 号	理 第 3 0 3 号
学位授与年月日	昭和45年12月23日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
最 終 学 歴	昭和42年3月 東北大学大学院理学研究科修士課程化学専攻修了
学 位 論 文 題 目	cis-デカリン構造を有するセスキテルペン 類の合成研究
論文審査委員	(主査) 教授 高 瀬 嘉 平 教授 北 原 喜 男 教授 吉 越 昭 助教授 浅 尾 豊 信

論 文 目 次

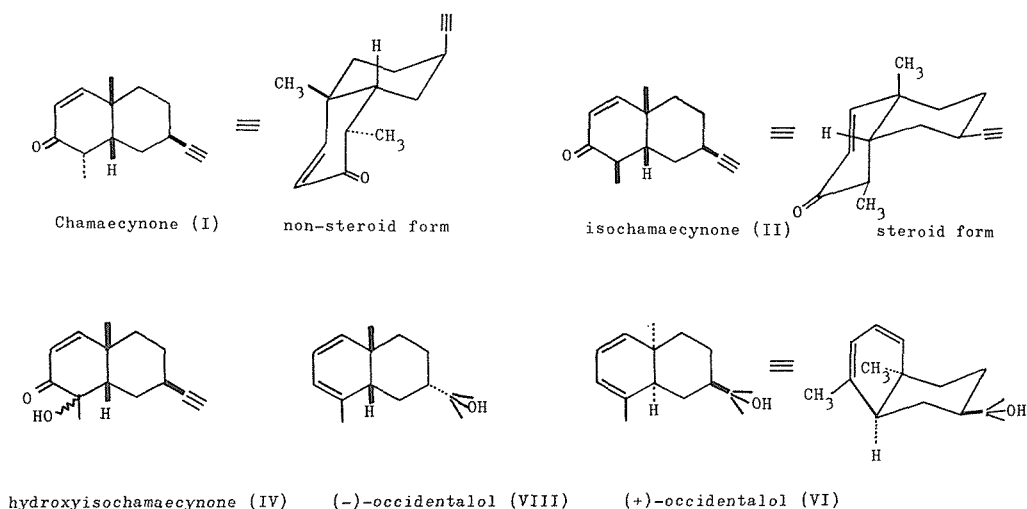
第 一 章	緒 論
第 二 章	カメシノンおよび関連化合物の合成
第 三 章	4 α -オキシイソカメシノンおよび4 β -オキシカメシノンの合成
第 四 章	(-)-オシデンタロールの合成
第 五 章	cis-デカリン誘導体の立体化学

論文内容要旨

第一章 緒 論

最近、野副等によりベニヒの精油より単離され、それぞれ(I), (II), (IV)に示す構造が推定されているカメシノン、イソカメシノン、オキシイソカメシノンは、三重結合を有するテルペノイドとして最初に見出されたものである。さらにこれ等の化合物は、cis-デカリン構造を有している。一般的にcis-デカリン誘導体においては、ステロイド型コンホメーションと非ステロイド型コンホメーションの二種類のコンホメーションが可能である。実際にカメシノンは、自然界には稀な非ステロイド型コンホメーションを有しており、異性化によってステロイド型コンホメーションを有するイソカメシノンとの平衡混合物に変化するなど立体化学的見地からも興味を持たれる。さらに最近、A. G. Hortmann等によりその構造が訂正された(+)-オシデンタロール(VI)も非ステロイド型のコンホメーションを有することが明らかとなり、カメシノンおよびその関連化合物と共に、立体化学的立場からも興味を持たれる化合物である。

このような背景のもとに、私は ℓ -サントニンより出発してカメシノン(I)、イソカメシノン(II)、オキシイソカメシノン(IV)、(-)-オシデンタロール(VIII)を合成しそれぞれの構造を確定するとともに、未解決の点が多い立体化学的問題についても解明を試みた。

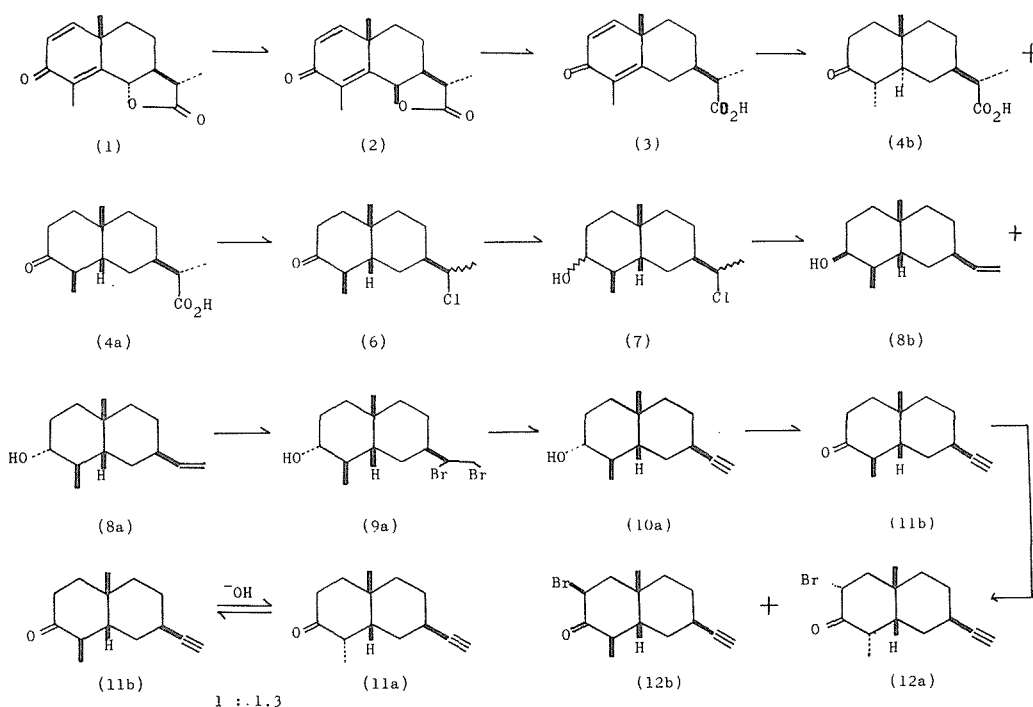


第二章 カメシノンおよび関連化合物の合成

カメシノンおよびイソカメシノンの構造に関しては、野副等によりそれぞれIおよびII式が推定されている。私はこれ等の構造を合成的に確認する目的でサントニン(1)より11段階でカメシノンおよびイソカメシノンを合成し、野副等の結論の正しかったことを確認するとともに合成中間体に関

しても立体化学的に興味ある若干の事実を見出した。

文献既知の方法でサントニンより2段階で得られるカルボキシジエノン(3)をエタノール中で水酸化カリウムの存在下接触還元すると、cis-ケトカルボン酸(4a)とtrans-ケトカルボン酸(4b)の約2:1の混合物を得るが、これを分別再結晶して53%の収率で4aを得る。4aをKochiの方法でクロル化すると、80%の収率でクロル体(6)を得る。6をオキシクロル体に変え、さらにt-ブトキシドと処理するとビニールオキシ体(8a)、(8b)をそれぞれ45.5%、21%の収率で得る。8aを臭素化するとオキシジブrom体(9a)を得る。9aをt-ブタノール中でt-ブトキシドと処理してオキシアセチレン体(10a)とし、この10aをクロム酸ピリジン錯体で酸化して、ケトアセチレン体(11b)を61.5%の収率で得る。11bを酢酸中でHBrの存在下Br₂で臭素化すると、brom体(12a)とbrom体(12b)をそれぞれ36%、12%の収率で得る。12aをDMF中でLiBr、Li₂CO₃と処理すると38%の収率でカメシノン(I)を得る。Iは天然品とすべての物理定数、スペクトルデータが一致した。一方、12bをDMF中でLiBr、Li₂CO₃で処理すると24%の収率でイソカメシノン(II)を得る。IIのn.m.r.スペクトルは、カメシノンとイソカメシノンの混合物のn.m.r.スペクトルでイソカメシノンと考えられる吸収に一致した。またORD, i. rも、構造式(II)と考えて妥当なものである。以上述べた合成の結果、カメシノン(I)、イソカメシノン(II)の構造を合成的に確定することができた。



ステロイド型コンホメーションを有しているケトアセチレン体(11b)は、アルカリ異性化反応でC₄メチル基がエピ化すると同時に、非ステロイド型コンホメーションに反転した(11a)との1:

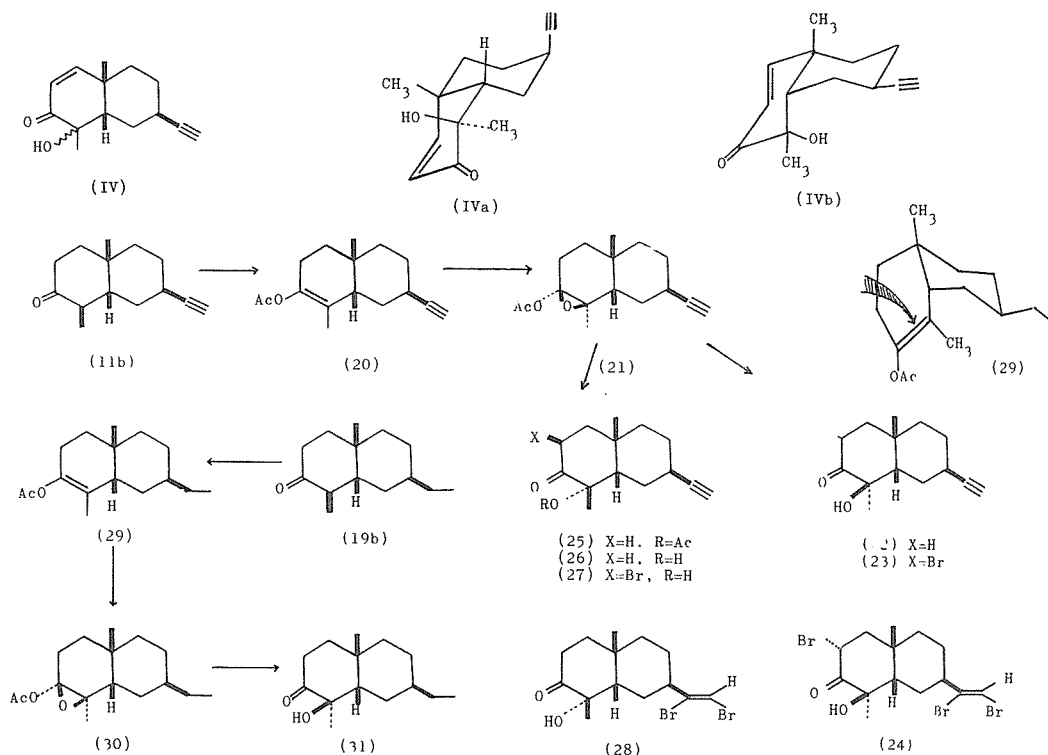
1.3 の平衡混合物になる等立体化学的に興味ある若干の事実を見出した。

第三章 4 α -オキシイソカメシノンおよび4 β -オキシカメシノンの合成

オキシイソカメシノンの構造に関しては(IV)式が推定されているが、4位のConfigurationについては何の知見も得られていない。そこでこの構造を決める目的でケトアセチレン体(11b)より出発して4 α -オキシイソカメシノン(IVb)および4 β -オキシカメシノン(IVa)をそれぞれ立体特異的に合成した。天然物のオキシイソカメシノンは、4 α -オキシイソカメシノン(IVb)に一致したことからその構造を確定した。

11bをエノールアセテート(20)とし、20をモノ過フタル酸と処理するとエポキシド(21)を得る。これをアルカリで加水分解すると、オキシケトン(22)を11bからの収率42%で得る。22を酢酸中でHBrの存在下Br₂で臭素化するとモノブロム体(23)およびトリブロム体(24)をそれぞれ36%、27.6%の収率で得る。23をDMF中でLiBr、Li₂CO₃と処理すると4 β -オキシカメシノン(IVa)を44%の収率で得た。IVaは天然物のオキシイソカメシノンとは一致しなかった。

一方、21を熱転移させてアセテート(25)とし、加水分解すると22のC₄エピマーであるオキシケトン(26)を22.6%の収率で得る。26を酢酸中でHBrの存在下Br₂で臭素化するとモノブロム体(27)を32.6%の収率で得る。条件によっては、27の他にジブロム体(28)を得る。27をDMF中でLiBr、Li₂CO₃で処理すると4 α -オキシイソカメシノン(IVb)を68%の収率で得る。このIVb



は天然物のオキシソカメシノンと完全に一致した。

IV a および IV b の C₄ 位の立体化学に関しては、20 のコンホメーションが分らず従って過酸の攻撃方向が分からないため上述の合成からは決められなかったもので、以下に述べる反応を行なった。

ヘキサヒドロイソカメシノン (19b) より、エノールアセテート (29)、エポキシド (30) を経て 17.3 % の収率でオキシケトン (31) を得る。31 は 22 を接触還元したものと一致した。29 は 7 位に立体的に大きなエチル基を持つため、ステロイド型の Conformation をとると考えられ、過酸は立体障害の少ない β 側から攻撃するのでこのエポキシド (30) を加水分解して得られた 31 の水酸基は β と考えられる。従って 22 および IV a の水酸基は β と結論される。一方 21 から 25 への熱転移の機構より 26 は 22 の C₄ エピ体と考えられるので 26 および IV b の水酸基は α である。また n. m. r. の検討より、IV a は非ステロイド型コンホメーションを、IV b はステロイド型コンホメーションを有しているものと考えられる。従って IV a は 4 β -オキシカメシノン、IV b は 4 α -オキシイソカメシノンと結論される。

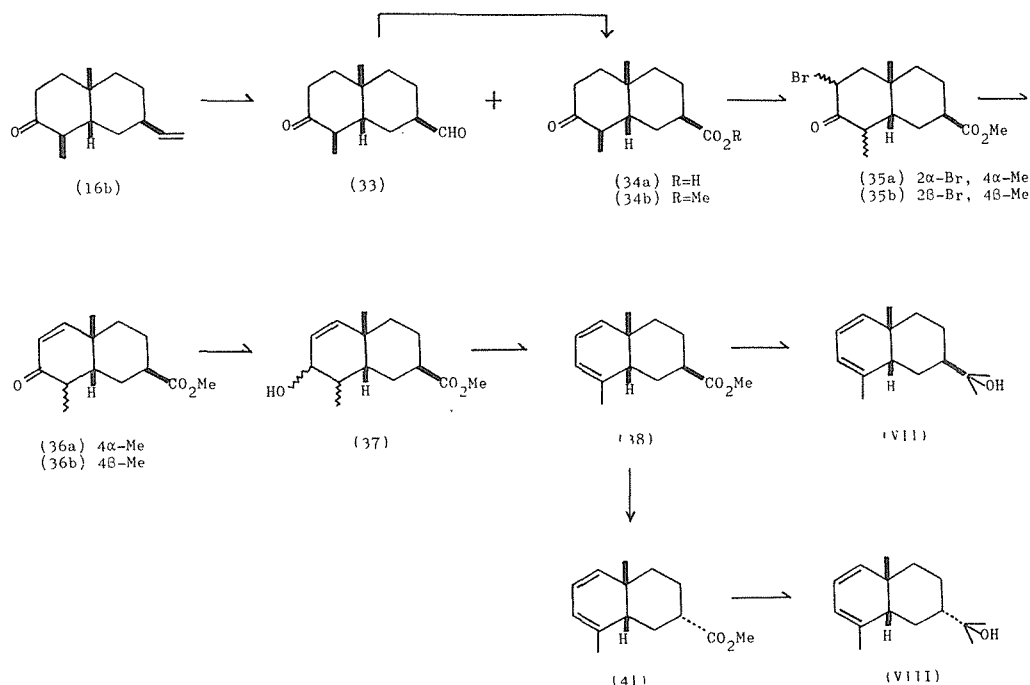
以上の結果、天然物であるオキシイソカメシノンは 4 α -オキシイソカメシノンと結論される。

第四章 (一) -オシデンタロールの合成

(+) -オシデンタロールの構造については、Rudroff らにより (VII) 式が与えられていた。最近に至り、Hortmann らにより、n. m. r. の検討から (VI) 式にその構造が訂正された。私は、VII と VI の antipode である VIII を合成し、Hortmann 等の結論の正しかったことを合成的に確めた。

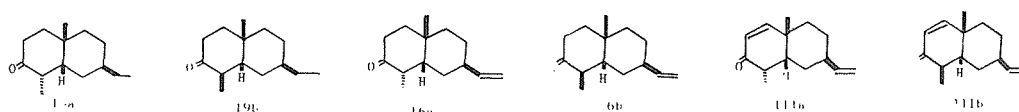
ケトビニール体 (16b) を OsO₄ - NaIO₄ で処理すると、アルデヒド (33) とケトカルボン酸 (34a) の混合物を得る。33 は Ag₂O で酸化すると 34a となる。34a をメチル化し、16b からの収率 35 % でケトカルボン酸メチルエステル (34b) を得る。34b を酢酸中 HBr の存在下臭素化するとブロム体 (35a) とブロム体 (35b) の混合物となり、これを脱 HBr すると、 $\alpha\beta$ -不飽和ケトン (36a) と $\alpha\beta$ -不飽和ケトン (36b) の 1 : 2 の混合物を 34b からの収率 38 % で得た。36a と 36b の混合物を水素化ホウ素ナトリウムで還元してオキシ体 (37) とし、これをピリジンと処理したアルミナと 200 °C で加熱して、33 % の収率でジエン (38) を得る。38 は n. m. r. および CD 曲線の検討より、非ステロイド型のコンホメーションをとっていることが分る。38 に MeMgI を働かせるとアルコール (VII) を 73.5 % の収率で得る。VII は天然物の (+) -オシデンタロールとは一致しなかった。38 を t-BuOK と処理し、加水分解後メチル化すると、ジエン (38) とジエン (41) の 1 : 22 の混合物を得る。41 に MeMgI を働かせるとアルコール (VIII) を得る。VIII は i. r., n. m. r. において全く天然物の (+) -オシデンタロールと一致した。CD 曲線は負のコットン効果を示し、天然物とは逆であった。従って VIII は天然物の (+) -オシデンタロールの antipode と考えられる。

以上の合成の結果 (+) -オシデンタロールの構造は VI であることが合成的に確められた。



第五章 cis-デカリン誘導体の立体化学

第四章までの合成で得られた種々の cis-デカリン誘導体の立体化学に関して得られた知見をまとめた。これ等の cis-デカリン誘導体は、B 環の C₇ 位の置換基の種類、A 環の C₄ 位のメチル基の Configuration および A 環の構造によりステロイド型コンホメーションが安定な場合と非ステロイド型コンホメーションが安定である場合があることが分った。アルカリによる異性反反応の平衡定数を求めることにより、非ステロイド型コンホメーションをとる場合とステロイド型コンホメーションをとる場合のエネルギー差を求めた結果を表 1 にまとめた。



第 1 表

反 応 の 種 類		平衡定数	ΔG(Kcal /mole)	反 応 の 種 類		平衡定数	ΔG(Kcal /mole)
非ステロイド型	ステロイド型			非ステロイド型	ステロイド型		
19a	19b			I	II	0.50	0.41
III a	III b	9	- 1.30	36a	36b	2.00	- 0.41
16a	16b	2.50	- 0.54	(38)		22	- 1.82
11a	11b	0.77	0.17	(41)			

論文審査結果の要旨

ベニヒの精油より分離された微量成分であるカメシノンおよびその関連化合物は、cis-デカリン構造を有することおよび側鎖に三重結合を有している点で、特異な構造を有しており、構造上は勿論、生合成にも興味を持たれているセスキテルペンである。安東政義提出の論文は、この種のセスキテルペンを合成してその構造を確認するとともに、その立体化学を明らかにしたものである。

第一章の緒論につづき、第二章では、 ℓ -サントニンを出発原料として、11段階でカメシノンおよびイソカメシノンを合成したことについて述べている。この合成によって、カメシノンは非ステロイド型の立体配座、イソカメシノンはステロイド型の立体配座を取っていることを確認した。

第三章では、構造未確認のオキシイソカメシノンの構造を確認する目的で、その合成を行なったことについて述べている。すなわち、カメシノン合成の中間体、アセチレンケトン、を出発原料として、4 α -オキシイソカメシノンおよび4 β -オキシカメシノンを合成し、天然品は前者と一致することを確認した。

第四章では、やはり、cis-デカリン構造を有するセスキテルペンであるオシデンタロールの合成について述べている。天然産の(+)-オシデンタロールの構造については、これまでに二種の推定構造が提出されていた。著者は、カメシノン合成の中間体のビニルケトンを原料として、(-)-オシデンタロールおよびそのC₇-エピ体を合成して、天然品の構造を明らかにした。

第五章では、以上の合成反応の中間体として、得られた各種のcis-デカリン誘導体の立体構造について、考察を加えている。

以上のように著者は、カメシノンをはじめとして数種のcis-デカリン構造を有するセスキテルペン類を合成してその構造を確認し、またそれらの立体化学を明らかにしている。これらの研究結果は、天然有機化合物の化学上、非常に価値あるものであって、この分野の化学の発展に大いに寄与している。よって安東政義提出の論文は、理学博士の学位論文として、合格と認める。